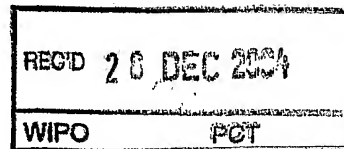




PCT/EP200 4 / 0 1 3 3 5 4

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87



Kanzleigeühr € 25,00  
Gebührenfrei  
gem. § 14, TP 1. Abs. 3  
Geb. Ges. 1957 idgF.

Aktenzeichen **A 929/2004**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & CO KG  
in A-4021 Linz, St.-Peter-Straße 25  
(Oberösterreich),**

am **28. Mai 2004** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder  
enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen  
und gamma-Aminoalkoholen",**

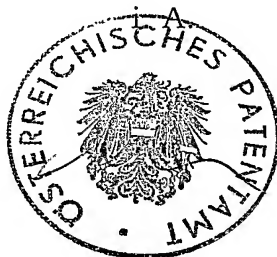
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

Für diese Anmeldung wurde die innere Priorität der Anmeldung in  
Österreich vom 19. Dezember 2003, A 2051/2003, in Anspruch genommen.

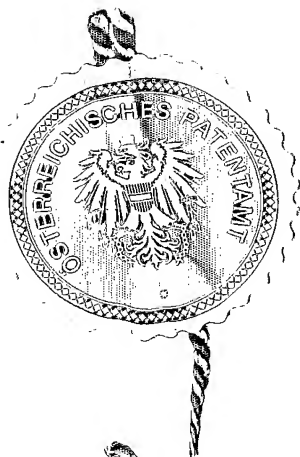
Österreichisches Patentamt  
Wien, am 27. September 2004

Der Präsident:

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**HRNCIR**  
Fachoberinspektor





(51) Int. Cl. :

## AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber:

**DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG**

(54) Titel der Anmeldung:

**Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen.**

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von *GM* /(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): *A* /

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

, *A* /

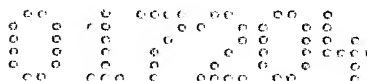
(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:



## Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen ausgehend von gegebenenfalls N-geschützten Homoallylaminen. Chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäuren, -aldehyde, -ketone und gamma-Aminoalkohole finden beispielsweise als chirales Hilfsmittel, chirale Liganden, Precursor für beta-Lactame, beta-Peptide oder als Ausgangsmaterial für die Herstellung von verschiedensten natürlich vorkommenden biologisch aktiven Substanzen, als chirale Synthesebausteine, als Intermediate in der Herstellung von Pharmazeutika Verwendung.

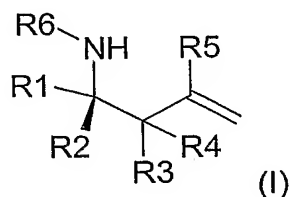
Herstellverfahren für chirale oder enantiomerenangereicherte beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkohole sind bereits eine Vielzahl aus der Literatur bekannt. Die Umsetzung von Olefinen in methanolischer Natronlauge führt zu den korrespondierenden Carbonsäureestern. Diese Methoden können auch zu Herstellung von beta-Aminosäureestern verwendet werden und sind in der Literatur beschrieben: J.A. Marshall, A.W. Garofalo, R.C. Sedrani, Synlett, **1992**, 643- 645. b) *Oxidative cleavage of mono-, di-, and trisubstituted olefins to methyl esters through ozonolysis in methanolic NaOH*, J.A. Marshall, A.W. Garafalo, *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3675-3680. Der Nachteil dieser Methoden ist jedoch, das Ozon im alkalischen Milieu zum größten Teil zerstört wird und nur ein geringer Teil des Ozons für die Spaltung der Doppelbindung zur Verfügung steht. Die daraus resultierende längere Reaktionszeit macht diese Verfahren äußerst unwirtschaftlich.

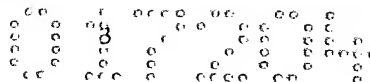
Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Aminosäureester erhalten werden. Um die freien Aminosäuren zu erhalten, muss die Esterfunktionalität in einem weiteren Verfahrensschritt verseift werden.

Gemäß WO 01/42173 werden zuerst ein Phenylglycinamid mit u.a. einem Aldehyd, wie etwa Isobutyraldehyd umgesetzt und anschließend in die korrespondierende Schiff-Base überführt. Diese Schiff-Base wird sodann durch Reaktion mit einer allylischen organometallischen Verbindung zu der entsprechenden Allylverbindung reagiert, die durch oxidative Methoden, wie etwa durch Ozonolyse, anschließender oxidativer Behandlung und abschließender Hydrogenolyse in die gewünschte beta-Aminosäure überführt wird. Die beta-Aminosäuren werden dabei nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Menge von etwa 30% erhalten. Um zum entsprechenden beta-Aminoalkohol zu gelangen, erfolgt gemäß WO 01/42173 wiederum zuerst die Ozonolyse der Allylverbindung, mit anschließender reduktiver Aufarbeitung, beispielsweise mittels  $\text{NaBH}_4$ , sowie Schutzgruppenabspaltung durch Hydrogenolyse. Dabei wird der entsprechende Aminoalkohol nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in einer Ausbeute von etwa 47% erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein alternatives Verfahren zu finden, das von einfacher zugänglichen Allylprodukten ausgeht und das zu den gewünschten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen in Ausbeuten von 58% bis zu 99% führt.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Allylamin der Formel





in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeuten können,

oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können,

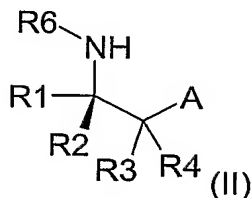
wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und

R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist,

a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und

b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung

in die entsprechende Aminoverbindung der Formel

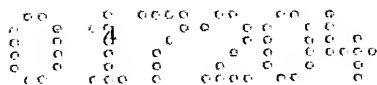


in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind,

und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{R5}$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{R5}$  steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden beta-Aminosäuren, -aldehyde oder -ketone oder gamma-Aminoalkohole ausgehend von Allylverbindungen der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeutet R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem,



R2, R3, R4 und R5 bedeuten unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem.

Die Reste R1, R2, R3 und R4 können gegebenenfalls auch untereinander Ringsysteme bilden, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können. Somit kann beispielsweise R1 mit R2 oder mit R3 oder mit R4, oder R2 mit R3 oder R4 oder R3 mit R4 ein Ringsystem bilden. Weiters können diese Ringsysteme ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten.

Unter Alkylrest, beispielsweise unter C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylresten, sind dabei lineare oder verzweigte Alkylreste, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Hexyl, u.s.w. zu verstehen.

Bevorzugt sind dabei C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste.

Cycloalkylreste sind cyclische Alkylreste, beispielsweise Cycloalkylreste mit 3-12 C-Atomen, wie etwa Cyclopropyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl, u.s.w. Bevorzugt sind C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylreste.

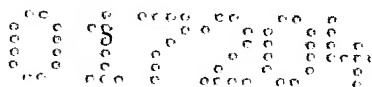
Geeignete Arylreste sind aromatische Ringe und Ringsysteme mit beispielsweise 5 bis 20 C-Atomen, wie etwa Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Fluorenyl, u.s.w.

Bevorzugte Arylreste sind C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylreste.

Unter Heterocyclusresten sind cyclische Reste mit beispielsweise 4 bis 20 C-Atomen zu verstehen, die zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N enthalten und aromatische oder gesättigte oder ungesättigte aliphatische Ringe sein können, wie etwa Pyrrol, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Indolyl, Purinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dihydrofuranlyl, Thiolanyl, Piperidinyl, Dihydropyranlyl, Morpholinyl, u.s.w.

Bevorzugt sind dabei C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocyclen mit ein bis zwei Heteroatomen aus der Gruppe O, S oder N

Kondensierte Ringsysteme, beispielsweise mit 6 bis 20 C Atomen, bestehen aus zwei oder mehreren kondensierten Ringe, wobei die Ringe aliphatisch oder aromatisch sein können und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Grup-



pe N, S oder O enthalten können. Beispiele sind etwa Indan, Tetralin, Chinolin, Chroman, Decalin, u.s.w.

Überbrückte Ringsysteme sind beispielsweise Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan, u.s.w.

Die Reste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein. Geeignete Substituenten sind dabei Alkyl, beispielsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, beispielsweise  $C_1$ - $C_6$ -Carbonsäureester mit 1 bis 4 C-Atomen im Esterteil, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen.

Bevorzugte Substituenten sind  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl, Phenyl, Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Carbonsäure- $C_1$ - $C_2$ -alkylester, sowie durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- und Hydroxy- $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppen.

Besonders bevorzugt bedeutet  $R_1$  einen gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Carbonsäure- $C_1$ - $C_2$ -alkylester oder durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxy- oder Hydroxy- $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppe substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkylrest oder ein kondensiertes Ringsystem mit 6-10 C-Atomen.

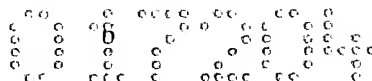
$R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  bedeuten  $R_5$  bedeutet besonders bevorzugt H oder einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest.

$R_6$  kann in der Formel (I) H oder eine N-Schutzgruppe bedeuten.

Als N-Schutzgruppen eignen sich alle gängigen N-Schutzgruppen, wie etwa Acetyl, Formyl, Chloroacetyl, Trichloroacetyl, Phenylacetyl, Picolinoyl, Benzoyl, Carbamate wie z.B. Methyl, Ethyl, 9-Fluorenylmethyl, 2,2,2-Trichloroethyl, oder sonstige Schutzgruppen für Amine, wie z.B. in Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts Protective Groups In Organic Synthesis; Third Edition, Wiley Interscience beschrieben.

Die Allylverbindungen der Formel (I) werden erfindungsgemäß in zwei Schritten, durch Ozonolyse und anschließender oxidativer oder reduktiver Aufarbeitung zu den entsprechenden Aminoverbindungen der Formel (II) umgesetzt.





In der Formel (II) sind die Reste R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert.

Der Rest A bedeutet entweder eine Carboxylgruppe, sodass die Verbindung der Formel (II) eine beta-Aminosäure darstellt, oder eine Gruppe  $-C(OH)R_5$ , in der R5 wie oben definiert ist, sodass die Verbindung der Formel (II) einen gamma-Aminoalkohol darstellt, oder eine Gruppe  $-C(O)R_5$ , in der R5 wie oben definiert ist, sodass die Verbindung der Formel (II) ein beta-Aminoaldehyd oder -keton darstellt.

Im ersten Schritt erfolgt die Ozonolyse in einem Lösungsmittel

Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise  $C_1$ - $C_6$ -Carbonsäuren, Wasser/Schwefelsäuregemisch,  $C_1$ - $C_4$ -Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder Gemischen davon.

Die Reaktionstemperatur wird in Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel eingestellt und liegt bevorzugt bei  $-40$  bis  $+30^\circ\text{C}$ .

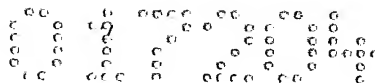
Sind beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich  $-\text{COOH}$  die gewünschten Endprodukte, so erfolgt die Ozonolyse der Verbindung der Formel (I), in der R5 H bedeutet, bevorzugt in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der  $C_1$ - $C_6$ -Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch.

Dazu wird die Verbindung der Formel (I) zuerst in einer  $C_1$ - $C_6$ -Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 10:1 bis 50:1 aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von  $0$  bis  $30^\circ\text{C}$  thermostatisiert.

Als Carbonsäuren werden dabei bevorzugt Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.

Sind die gamma-Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich  $C(OH)R_5$  oder beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich  $C(O)R_5$  die gewünschten



Endprodukte so erfolgt die Ozonolyse der Verbindung der Formel (I) bevorzugt in einem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol oder in Butylacetat oder Ethylacetat oder Gemischen davon aufgenommen und die so erhaltene Reaktionslösung auf eine Temperatur von -40 bis 0°C, bevorzugt auf -30 bis -10°C thermostatisiert.

Als Alkohol werden dabei bevorzugt Methanol oder Butanol eingesetzt.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Ozon, wobei Ozon in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten in Form eines Ozon/Sauerstoffstromes zugeführt wird.

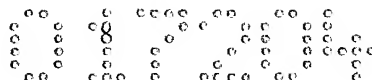
Im zweiten Schritt erfolgt die Aufarbeitung der in Schritt eins erhaltenen Reaktionslösung.

Diese kann entweder durch Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittels oder durch reduktive Aufarbeitung erfolgen.

Ist die beta-Aminosäure das gewünschte Endprodukt, so wird nach beendeter Ozonolyse das peroxidhaltige Reaktionsgemisch bevorzugt auf 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt auf 50 bis 70°C erwärmt und mit 1 bis 10 Äquivalenten, bevorzugt 4 bis 8 Äquivalenten, eines Oxidationsmittels versetzt.

Als Oxidationsmittel kommen übliche Oxidationsmittel wie etwa H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tert-Butylhydroperoxid oder Sauerstoff in Frage. Bevorzugt wird H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Form einer 30 bis 70%igen Lösung eingesetzt.

Nach beendeter Peroxidzerstörung wird das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert und die gewünschte beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt. Im Falle eines Schwefelsäure/Wassergemisches wird nach beendeter Reaktion mit Lauge (z.B. NaOH) der pH-Wert so eingestellt, dass der isoelektrische Punkt der jeweiligen Aminosäure erreicht wird. Dabei fällt die Aminosäure aus und wird abfiltriert mit Wasser gewaschen und getrocknet.



Die gewünschten beta-Aminosäuren werden dabei in Ausbeuten bis zu 99% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta-Aminosäuren entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sind die gamma-Aminoalkohole die gewünschten Endprodukte, so erfolgt nach vollendeter Ozonolyse eine reduktive Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionslösung in Gegenwart eines Reduktionsmittels.

Die reduktive Aufarbeitung wird dabei bevorzugt mit einem Reduktionsmittel aus der Gruppe  $\text{NaBH}_4$  oder einem komplexen Hydrid durchgeführt.

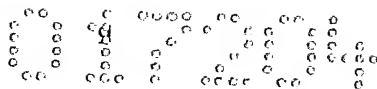
Als Reduktionsmittel können somit beispielsweise  $\text{NaBH}_4$ , (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.

Dabei wird die Reaktionslösung in eine alkoholische Lösung, welche das Reduktionsmittel enthält zugegeben. Als Alkohol für die alkoholische Natriumborhydridlösung wird bevorzugt der Alkohol eingesetzt, der auch als bevorzugtes Lösungsmittel für die Ozonolyse verwendet wird.

Die Menge an Reduktionsmittel beträgt dabei 0,5 bis 4 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I). Bevorzugt werden 0,5 bis 2 mol pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt.

Anschließend wird die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C, bevorzugt auf 20 bis 30°C erwärmt und mit 1-2 Äquivalenten Wasser, bezogen auf das Reduktionsmittel versetzt, um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.

Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch übliche Extraktionsmittel, wie etwa Dichlormethan, Ethylacetat, Butylacetat, MTBE ein- bis 5mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und abschließend vom Extraktionsmittel befreit. Gegebenenfalls können die beta-Aminoalkohole noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt werden.



Die gewünschten gamma-Aminoalkohole werden dabei in Ausbeuten von bis zu 93% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen gamma-Aminoalkohole entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sind die beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (IV) die gewünschten Endprodukte, so erfolgt nach vollendeter Ozonolyse ebenfalls eine reduktive Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionslösung.

Die reduktive Aufarbeitung kann dabei beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators erfolgen. Die katalytische Hydrierung kann dabei analog dem Stand der Technik, beispielsweise analog EP 147593; EP 99981 oder EP 1366008 durchgeführt werden.

Die Hydrierung erfolgt dabei in einem unter den Reaktionsbedingungen der Hydrierung inerten, organischen Verdünnungsmittel. Unter organischen Verdünnungsmitteln sind dabei neben den in der Ozonolyse verwendeten Lösungsmitteln, übliche, bei der Hydrierung verwendete Verdünnungsmittel zu verstehen, wie beispielsweise aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Toluol, Xylole, Methylenchlorid, Dichlorethan, Chlorbenzole, Carbonsäureester wie Essigsäuremethyl-, -ethyl- oder -butylester, Ether und Ketone, sofern sie nicht zur Bildung sicherheitstechnisch bedenklicher Peroxide fähig sind, sowie Alkohole wie Methanol, Ethanol, iso-Propanol.

Als Katalysatoren eignen sich die für Hydrierungen üblicherweise verwendeten Edelmetallkatalysatoren, die in Form von Pulverkontakten mit Trägermaterialien oder ohne Trägermaterial eingesetzt werden können. Bevorzugt werden Palladium- oder Platinkatalysatoren verwendet, insbesondere Platinkatalysatoren ohne Trägermaterial. Bei Pulverkontakten eignen sich als Trägermaterial beispielsweise Kohle, Aluminium, Silikagel oder Kieselgur.

Die Menge an Wasserstoff, die bei der Hydrierung verwendet werden kann, reicht von einem Moläquivalent bis zu einem mehrfachen molaren Überschuss. Die Verwendung von überschüssigem Wasserstoff bringt an sich keine Vorteile und ist nur

zweckmäßig, um eine ausreichende Versorgung des Hydriergemisches mit Wasserstoff sicherzustellen.

Die Hydrierung erfolgt beim erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhafterweise unter praktisch drucklosen Bedingungen.

Unter praktisch drucklosen Bedingungen sollen hier Drucke von 1 bis etwa 8 bar verstanden werden, wie das in der Technik üblich ist, um das Eindringen von Luft in den Hydrierreaktor zu verhindern. Die reduktive Spaltung verläuft exotherm und wird bei 15 bis 40°C, bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 40°C durchgeführt.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator nach einer der bekannten Methoden, beispielsweise durch Filtrieren, Abdekantieren oder Zentrifugieren abgetrennt und das Lösungsmittel bevorzugt durch Abdestillieren zurückgewonnen.

Die reduktive Aufarbeitung kann aber auch durch Reduktion mittels Triphenylphosphin, Tributylphosphin, Thioharnstoff, organischen Sulfiden, wie z.B. Dimethylsulfid oder Bis-ethanolsulfid, oder mittels Zink in Essigsäure erfolgen.

Die gewünschten beta-Aminoaldehyde oder -ketone werden dabei in Ausbeuten von bis zu 90% d.Th. erhalten. Der Enantiomerenüberschuss der so erhaltenen beta- oder gamma-Aminoalkohole entspricht dem der eingesetzten Verbindung der Formel (I).

Sollte der erhaltene Aldehyd oder das Keton nicht ausreichend stabil sein, dann kann dieser in das Acetal oder Ketal oder in ein Bisulfitaddukt überführt werden. Das Schützen des Aldehydes oder Ketons kann auch in Lösung, welche nach der Ozonolyse und Hydrierung erhalten wird durchgeführt werden. Die Einführung der Schutzgruppe kann nach dem Stand der Literatur erfolgen wie z.B. beschrieben in: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts; Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley Interscience, 1999

## Beispiel 1-6:

### Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen Aminoalkoholen

0,04 mol ungeschütztes oder geschütztes Allylamin wurden in 200 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde in ein Doppelmantelgefäß chargiert und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nachdem ein konstanter Ozon/Sauerstoffstrom von  $20 \text{ g/Nm}^3$  eingestellt wurde, wurde mit der Ozonolyse begonnen. Nach beendeter Ozonolyse wurde die Reaktionslösung in eine eisgekühlte methanolische Natriumborhydridlösung (0,09 mol, 100 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und sodann mit 10 ml Wasser versetzt, um überschüssiges Natriumborhydrid zu zersetzen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und danach das Lösungsmittel abdestilliert.

Gegebenenfalls wurde das erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

#### Beispiel 1:

**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-Amino-4-phenyl-1-buten

**Produkt:** (*R*)-3-Amino-3-phenyl-1-propanol wurde in 93 % Ausbeute und einen 99 % Enantiomerenüberschuss erhalten

Weisse Kristalle ; mp  $73 - 74^{\circ}\text{C}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.86 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.76 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.10 (t, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.21 – 7.35 (m, 5H, Ar-H)

### Beispiel 2:

**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-Amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

**Produkt:** (*R*)-3-Amino-3-(4-pyridyl)-1-propanol

Ausbeute (nach Säulenchromatographie): 69 %

Enantiomerenüberschuss 40 %

Gelbes Öl;  $[\alpha]_D = 33.24$  ( $c = 1.02$  g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.18 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.00 – 4.20 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 5.13 (m, 1H, - $\text{CH}(\text{NHAc})$ -), 7.26 – 8.50 (m, 4H, Pyr- $H$ ), 8.61 (br s, 1H, - $\text{NHAc}$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 20.8 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 22.9 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 34.5 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 48.5 (- $\text{CH}(\text{NHAc})$ -), 60.9 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 123.9 (Pyr-C), 134.5 (Pyr-C), 138.0 (Pyr-C), 148.4 (Pyr-C), 148.5 (Pyr-C), 170.2 (Ac-CO), 170.9 (Ac-CO) ppm.

### Beispiel 3

**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-Amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

**Produkt:** (*R*)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-1-propanol

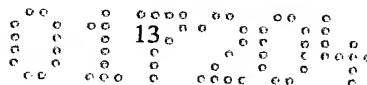
Ausbeute: 83 %

Enantiomerenüberschuss 87 %:

Weißer Kristalle; mp 141 - 142 °C;  $[\alpha]_D = 22.61$  ( $c = 1.99$  g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.84 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.17 (br s, 3H, -OH, - $\text{NH}_2$ ), 3.70 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.10 (t, 1H, - $\text{CH}(\text{NH}_2)$ -), 6.91 – 7.29 (m, 4H, Ar- $H$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 40.2 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 54.8 (- $\text{CHNH}_2$ ), 60.7 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 112.8 – 113.2 (Ar-C Pos. 4), 113.8 – 114.2 (Ar-C Pos. 6), 121.7 (Ar-C Pos. 3), 129.8 (Ar-C Pos. 2), 148.6 (Ar-C Pos. 1), 161.4 – 164.7 (Ar-C Pos. 5) ppm.



#### Beispiel 4:

**Ausgangsverbindung:** (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

**Produkt:** (R,±)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Ausbeute: 84 %

Weiser Feststoff: mp 87 - 88 °C;  $[\alpha]_D = 100.54$  (c = 1.85 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.16 (d, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.95 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 3.76 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 4.01 (br s, 1H, -OH), 4.95 – 5.18 (ddd, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.07 (m, 1H, -NHAc), 7.20 – 7.32 (m, 5H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\square$  23.0 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 23.1 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 45.2 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 51.0 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 63.9 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 126.6 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 141.5 (Ar-C), 171.0 (Ac-CO) ppm.

#### Beispiel 5:

**Ausgangsverbindung:** (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

**Produkt:** (R,R)-N-Acetyl-4-Amino-4-phenyl-2-butanol

Reduktion der Peroxidlösung wurde mit (R)-Alpine borane®, und mit L-Selectride® durchgeführt in Analogie zur Reduktion mit Natriumborhydrid.

Ausbeute nach Umkristallisation (aus Acetonitril) 76 %.

L-Selectride®: Diastereomerenverhältnis 1 : 3.

(R)-Alpine borane®: Diastereomerenverhältnis 1:2.

Farbloses Öl;  $[\alpha]_D = 53.88$  (c = 2.06 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.07 (m, 3H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.43 – 1.71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 1.89 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 3.51 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ), 4.32 and 4.49 (2 s, 1H, -OH), 4.94 (m,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.20 – 7.37 (m, 5H, Ar-H), 8.21 – 8.30 (2 d, 1H, -NHAc) ppm.



### Beispiel 6:

**Ausgangsverbindung:** (R)-N-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

**Produkt:** (R)-N-Acetyl-3-Amino-4-methyl-1-pentanol

Ausbeute: 93 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weisse Kristalle; mp 67 °C;  $[\alpha]_D = 11.29$  (c = 1.86 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (dd, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.71 – 1.87 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.03 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 3.57 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.83 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 3.96 (br s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.04 (d, 1H,  $\text{CH-NHAc}$ -) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18.9 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.7 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.4 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 32.3 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 51.9 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 59.2 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 172.0 (Ac-CO) ppm.

### **Arbeitsvorschrift für die Herstellung von Aminoaldehyden/ketonen**

0,04 mol ungeschütztes oder geschütztes Allylamin wurden in 200 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde in ein Doppelmantelgefäß chargiert und auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nachdem ein konstanter Ozon/Sauerstoffstrom von  $20 \text{ g/Nm}^3$  eingestellt wurde, wurde mit der Ozonolyse begonnen. Nach beendeter Ozonolyse wurde die Reaktionslösung mit Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator z.B. Pd/C (5%) bei Normaldruck und  $25^\circ\text{C}$  hydriert.

Danach wurde der Hydrierkatalysator durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert.

Gegebenenfalls wurde das erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

### Beispiel 7:

**Ausgangsverbindung:** (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-2-methyl-1-buten

**Produkt:** (R)-N-Acetyl-4-amino-4-phenyl-butan-2-one

Ausbeute: 76 %

Enantiomerenüberschuss: 97 %:

Weißer Kristalle ; mp 77 - 78 °C;  $[\alpha]_D = 50.94$  (c = 2.12 g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95 (d, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.77 – 3.07 (ddd, 2H, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 5.37 (dd, 1H, -CH(NHAc)-), 7.04 (d, 1H, -NHAc), 7.20 – 7.32 (m, 5H, Ar-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 23.2 (Ac-CH<sub>3</sub>), 30.5 (-CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 48.6 (-CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 49.6 (-CH(NHAc)-), 126.4 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 141.1 (Ar-C), 169.6 (Ac-CO), 207.3 (-COCH<sub>3</sub>) ppm.

### **Beispiel 8-11:**

#### **Arbeitsvorschrift für die Herstellung von chiralen beta-Aminosäuren**

0.02 mol Acetyl-geschütztes Allylamin wurde in 200 ml Essigsäure (technische Qualität) aufgenommen. Die Reaktionslösung wurde auf 18°C thermostatisiert. Es wurde mit einem Ozon/Sauerstoffstrom mit einer Ozonkonzentration von 20 g / Nm<sup>3</sup>/h ozonisiert. Nachdem die Ozonolyse beendet war, wurde das Reaktionsgemisch auf 60°C erhitzt und mit 6 Äquivalenten Wasserstoffperoxid (50%, technische Qualität) versetzt. Nach 2-3 Stunden war die Reaktion beendet. Das Essigsäure/Wassergemisch wurde abdestilliert. Das Produkt wurde, falls notwendig, durch Umkristallisation aus Acetonitril oder Säulengromatographisch gereinigt.

**Beispiel 8:**

**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-phenyl-1-buten

**Produkt:** (*R*)-*N*-Acetyl- $\beta$ -phenyl- $\beta$ -alanine

Ausbeute: 97 %

Enantiomerenüberschuss: 99 %,

Weißer Kristalle; mp 198 °C;  $[\alpha]_D = 84.30$  ( $c = 1.5$  g / ml, Ethanol);

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.83 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.68 (m, 2H, ), 5.21 (m, 1H, ), 7.21 – 7.33 (m, 5H, ), 8.38 (d, 1H, ), 12.26 (br s, 1H, ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 23.0 (Ac-CH<sub>3</sub>), 41.3 (-CH<sub>2</sub>-COOH), 49.8 (-CH(NHAc)-), 126.8 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 143.0 (Ar-C), 168.6 (-COOH), 172.1 (Ac-CO) ppm.

**Beispiel 9:**

**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-(4-pyridyl)-1-buten

**Produkt:** (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-pyridyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 96 %

Enantiomerenüberschuss: 40 %

Hellgelbe Kristalle; mp 82 - 83 °C;  $[\alpha]_D = 8.24$  ( $c = 2.55$  g / ml, Wasser);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.89 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.36 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>COOH), 5.00 – 5.15 (m, 1H, -CH(NHAc)-), 7.30 – 8.55 (m, 4H, Pyr-H), 8.93 (m, 1H, -NHAc) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 24.3 (Ac-CH<sub>3</sub>), 26.9 (-CH<sub>2</sub>COOH), 50.3 (-CH(NHAc)-), 124.6 (Pyr-C), 135.5 (Pyr-C), 148.8 (Pyr-C), 149.8 (Pyr-C), 169.6 (Ac-CO), 176.4 (-COOH) ppm.

**Beispiel 10:**

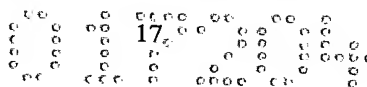
**Ausgangsverbindung:** (*R*)-4-N-Acetyl-amino-4-(4-fluorophenyl)-1-buten

**Produkt:** (*R*)-*N*-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)-3-aminopropionic acid

Ausbeute: 99 %

Enantiomerenüberschuss: 89 %:

Weißer Kristalle; mp 33 °C;  $[\alpha]_D = 69.60$  ( $c = 2.27$  g / ml, Methanol);



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.85 (s, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.67 (d, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.22 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 7.01 – 7.39 (m, 5H, Ar- $\text{H}$ ), 8.40 (d, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 23.4 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 41.6 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 50.0 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 114.0 (Ar-C), 114.4 (Ar-C), 123.4 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 146.5 (Ar-C), 161.4-164.6 (Ar-C), 169.3 (Ac-CO), 172.4 ( $-\text{COOH}$ ) ppm.

#### Beispiel 11:

**Ausgangsverbindung:** (R)-N-Acetyl-4-Amino-5-methyl-1-hexen

**Produkt:** (R)-N-Acetyl-3-amino-4-methyl-pentanoic acid

Ausbeute nach Säulenchromatographie: 58 %

Enantiomerenüberschuss 98 %

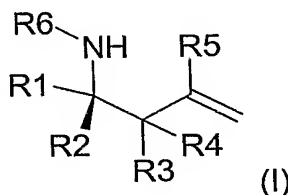
Gelbe Kristalle; mp 84 - 85 °C;  $[\alpha]_D = -29.03$  ( $c = 2.17$  g / ml, Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (s, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.00 (m, 3H, Ac- $\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.05 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 6.74 (br s, 1H,  $-\text{NHAc}$ ) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18.9 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.0 (Ac- $\text{CH}_3$ ), 40.2 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 51.9 ( $-\text{CH}(\text{NHAc})-$ ), 171.3 (Ac-CO), 175.7 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) ppm.

# Patentansprüche:

1. Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Allylamin der Formel



in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeuten können,

oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können,

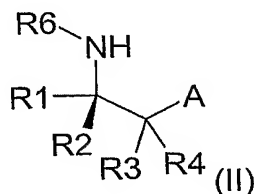
wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl, Phenyl, Halogen, Carbonsäurealkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und

R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist,

a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und

b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung

in die entsprechende Aminoverbindung der Formel



in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind,  
und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel  $-\text{COOH}$ ,  
 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_5$  oder  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$  steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) R1 einen  $\text{C}_1\text{--C}_{20}$ -Alkylrest, einen  $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ -Cycloalkylrest, einen  $\text{C}_5\text{--C}_{20}$ -Arylrest, einen  $\text{C}_4\text{--C}_{20}$ -Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem mit 6 bis 20 C-Atomen bedeutet,  
R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen  $\text{C}_1\text{--C}_{20}$ -Alkylrest, einen  $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ -Cycloalkylrest, einen  $\text{C}_5\text{--C}_{20}$ -Arylrest, einen  $\text{C}_4\text{--C}_{20}$ -Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem mit 6 bis 20 C-Atomen bedeuten können,  
oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ -Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können, wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch  $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, Phenyl, Halogen,  $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Carbonsäure- $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alkylester, O-geschützte Hydroxy- und Hydroxyalkylgruppen substituiert sein können und R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt a) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der  $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Carbonsäure, Wasser/Schwefelsäuregemisch,  $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkohol, Ethylacetat oder Butylacetat oder Gemischen davon, durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur in Schritt a) in Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel bei  $-40^\circ\text{C}$  bis  $+30^\circ\text{C}$  liegt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ozonolyse für das Allyl der Formel (I), in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie in Anspruch 1 definiert sind,

und R5 gleich H ist , in einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure oder in einem Wasser/Schwefelsäuregemisch im Verhältnis 10:1 bis 50:1 als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 30°C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel für die Ozonolyse Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass, falls gamma-Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich C(OH)R<sub>5</sub> oder beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich C(O)R<sub>5</sub> die gewünschten Endprodukte sind, die Ozonolyse in einem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol oder in Butylacetat oder Ethylacetat oder in Gemischen davon als Lösungsmittel bei einer Temperatur von -40°C bis 0°C erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, als Lösungsmittel für die Ozonolyse Methanol oder Butanol eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung erhalten aus Schritt a) mittels eines Oxidationsmittels ein Oxidationsmittel aus der Gruppe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tert. Butylhydroperoxid oder Sauerstoff in einer Menge von 1 bis 10 Äquivalenten eingesetzt wird, und die Lösung auf 25°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels erwärmt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich -COOH das gewünschte Endprodukt sind, die Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung erhalten aus Schritt a) mittels eines Oxidationsmittels erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminosäuren der Formel (II) mit A gleich  $-\text{COOH}$  das gewünschte Endprodukt sind, die Ozonolyse gemäß Anspruch 5 und die Aufarbeitung der Ozonolyselösung gemäß Anspruch 9 erfolgt.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass nach beendeter Peroxidzerstörung das Lösungsmittel/Wassergemisch abdestilliert wird und die beta-Aminosäure gegebenenfalls durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dafür den Fall, dass Aminoalkohole der Formel (II) mit A gleich  $\text{C}(\text{OH})\text{R}_5$  die gewünschten Endverbindungen sind, zur reduktiven Aufarbeitung gemäß Schritt b) ein Reduktionsmittel aus der Gruppe  $\text{NaBH}_4$  oder der komplexen Hydride eingesetzt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Reduktionsmittel  $\text{NaBH}_4$ , (R)-Alpine borane®, L-Selectride® oder andere komplexe Hydride mit oder ohne chiralen Liganden eingesetzt werden.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass 0,5 bis 4 mol an Reduktionsmittel pro mol Allylverbindung der Formel (I) eingesetzt werden.
16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass nach beendeter reduktiver Aufarbeitung die Reaktionslösung auf 10 bis 40°C erwärmt wird und 1 bis 2 Äquivalente an Wasser bezogen auf das Reduktionsmittel zugesetzt werden um überschüssiges Reduktionsmittel zu zerstören.
17. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolierung des gamma-Aminoalkohols durch Extraktion erfolgt, wobei der beta-Aminoalkohol ge-



gegebenenfalls noch durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass falls beta-Aminoaldehyde oder -ketone der Formel (II) mit A gleich C(O)R<sup>5</sup> die gewünschten Endprodukte sind die reduktive Aufarbeitung gemäß Schritt b) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators oder durch Reduktion mit Triphenylphosphin, Tributylphosphin, Thioharnstoff, organischen Sulfiden oder durch Zink in Essigsäure erfolgt.
19. Verwendung der beta-Aminosäuren, -aldehyden, -ketonen oder gamma-Aminoalkoholen hergestellt gemäß den Ansprüchen 1-18 als Zwischenprodukte für pharmazeutische Produkte.

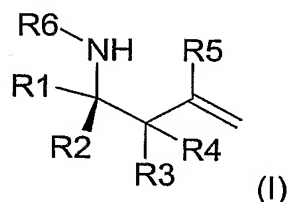
O.Z.1267a  
25.05.04

*Rindinger*

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

## Zusammenfassung

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chiralen oder enantiomerenangereicherten beta-Aminosäuren -aldehyden, -ketonen und gamma-Aminoalkoholen, bei welchem ein Allylamin der Formel



in der R1 einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeutet,

R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander H oder einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heterocyclusrest oder ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem bedeuten können,

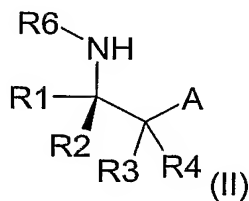
oder die Reste R1, R2, R3 und R4 untereinander Ringsysteme bilden können, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten können,

wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können und R6 H oder eine N-Schutzgruppe ist,

a) durch Ozonolyse in einem Lösungsmittel und

b) anschließender Zersetzung der peroxidhaltigen Lösung mittels eines Oxidationsmittel oder reduktiver Aufarbeitung

in die entsprechende Aminoverbindung der Formel



in der R1, R2, R3, R4 und R6 wie oben definiert sind,

und A in Abhängigkeit von der Aufarbeitung für einen Rest der Formel  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C(OH)R5}$  oder  $-\text{C(O)R5}$  steht, wobei R5 wie oben definiert ist, überführt wird.